

MONOGRAPHIE

Pr APO-COLESEVELAM

Chlorhydrate de colésévélam à 625 mg

Chélateur des acides biliaires

Code de l'ATC : C10A C 04

Apotex Inc.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date de préparation :
12 novembre 2019

Numéro de contrôle: 224808

Table des matières

| | |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 6 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 10 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 13 |
| SURDOSAGE..... | 14 |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 14 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ..... | 16 |
| INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 16 |
| FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 16 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 17 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 17 |
| ESSAIS CLINIQUES | 19 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 24 |
| TOXICOLOGIE | 25 |
| RÉFÉRENCES | 27 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS..... | 29 |

Pr APO-COLESEVELAM

Comprimés de chlorhydrate de colésévélam

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique et concentration | Ingrédients non médicinaux |
|------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Orale | Comprimé à 625 mg | Cellulose microcristalline, hypromellose, monoglycérides diacétylés, silice, stéarate de magnésium |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-COLESEVELAM (colésévélam) est indiqué comme traitement d'appoint au régime alimentaire et aux modifications du mode de vie lorsque ces dernières mesures ne suffisent pas à réduire le taux de cholestérol sanguin chez les patients atteints d'hypercholestérolémie (de type IIa selon la classification de Fredrickson) :

- dont l'état n'est pas adéquatement maîtrisé par un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine) utilisé seul, *ou*
- qui ne tolèrent pas les statines.

Restrictions d'utilisation

Colésévélam n'a pas fait l'objet d'études pour le traitement des dyslipidémies de type I, IIb, III, IV et V selon la classification de Fredrickson.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez ces patients.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de colesevalam n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents; l'administration d'APO-COLESEVELAM n'est donc pas recommandée chez ces patients.

CONTRE-INDICATIONS

- Chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation ou à un composant du contenant. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- APO-COLESEVELAM est également contre indiqué chez les patients présentant une occlusion intestinale ou une obstruction biliaire.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Avant d'entreprendre un traitement par APO-COLESEVELAM (colésévélam), les causes secondaires possibles de l'hypercholestérolémie (diabète mal maîtrisé, hypothyroïdie, syndrome néphrotique, dysprotéïnémies, pathologie hépatique obstructive) devront avoir été évaluées à des fins diagnostiques et traitées de façon appropriée.

Patients traités par la cyclosporine commençant ou arrêtant un traitement par l'APO-COLESEVELAM, ou patients traités par l'APO-COLESEVELAM nécessitant un traitement par la cyclosporine : le colésévélam réduit la biodisponibilité de la cyclosporine (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Chez les patients déjà traités par l'APO-COLESEVELAM qui commencent un traitement par la cyclosporine, on devra surveiller les concentrations sanguines de cyclosporine et ajuster les doses administrées en conséquence. Chez les patients déjà traités par la cyclosporine et commençant un traitement par l'APO-COLESEVELAM, on devra mesurer les concentrations sanguines avant l'administration du traitement en association, les surveiller fréquemment dès son instauration, et ajuster la dose de cyclosporine en conséquence. Il est à noter que l'arrêt du traitement par l'APO-COLESEVELAM entraînera une augmentation des concentrations sanguines de la cyclosporine. Par conséquent, il convient de surveiller les concentrations sanguines des patients prenant de la cyclosporine et APO-COLESEVELAM avant l'arrêt du traitement par APO-COLESEVELAM ainsi que fréquemment après, et d'ajuster la dose de cyclosporine en conséquence.

Endocrinologie et métabolisme

Lorsque des patients hypercholestérolémiques atteints de diabète de type 2 commencent ou poursuivent un traitement pharmacologique antidiabétique, la surveillance de la diminution de la glycémie plasmatique à jeun (GPJ) par le colésévélam ainsi que le contrôle subséquent du taux HbA_{1c} devraient être considérés, étant donné que cet effet a été observé avec le colésévélam, lorsqu'administré avec certains agents antidiabétiques.

Appareil digestif

L'innocuité et l'efficacité de colesevelam n'ont pas été établies chez les patients atteints de dysphagie, troubles de la déglutition, troubles graves de la motilité gastro-intestinale, maladies inflammatoires de l'intestin, insuffisance hépatique ou ayant subi une chirurgie lourde du tractus gastro-intestinal. Par conséquent, il est recommandé d'administrer Colesevelam avec prudence

chez ces patients.

APO-COLESEVELAM peut entraîner ou aggraver une constipation. Le risque de constipation doit notamment être pris en compte chez les patients atteints de maladie coronarienne et d'angine de poitrine.

Hématologie

Le traitement anticoagulant doit faire l'objet d'une étroite surveillance chez les patients recevant de la warfarine ou tout agent similaire, car il a été démontré que les résines chélatrices des acides biliaires, comme APO-COLESEVELAM, réduisent l'absorption de la vitamine K et interfèrent par conséquent avec l'effet anticoagulant de la warfarine (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

L'administration d'APO-COLESEVELAM doit se faire avec prudence chez les patients présentant des taux de triglycérides supérieurs à 3,4 mmol/L, en raison de l'effet d'augmentation des triglycérides exercé par ce médicament. L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant des taux de triglycérides supérieurs à 3,4 mmol/L, ces patients ayant été exclus des études cliniques.

Fonction sexuelle/reproduction

APO-COLESEVELAM peut modifier la biodisponibilité du contraceptif oral en cas d'administration concomitante. Par conséquent, il est important de s'assurer qu'APO-COLESEVELAM est administré au moins 4 heures après le contraceptif oral afin de réduire les risques d'interaction (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Populations particulières

Femmes enceintes : On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'emploi d'APO-COLESEVELAM chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal n'indiquent aucun effet nocif direct ou indirect sur l'évolution de la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir la section TOXICOLOGIE). La prudence est de mise lors de la prescription de ce médicament durant la grossesse.

Femmes qui allaitent : L'innocuité de colesevelam n'a pas été établie chez les femmes qui allaitent. La prudence est de mise lors de la prescription de ce médicament durant l'allaitement.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du colésévélam n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents; l'administration d'APO-COLESEVELAM n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Gériatrie (≥ 65 ans) : Parmi les 1 350 patients ayant participé aux études cliniques sur l'hyperlipidémie, 349 (26 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 58 (4 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Aucune différence significative n'a été observée entre ces sujets et les patients plus jeunes relativement à l'innocuité et à l'efficacité du médicament, et aucune différence entre ces patients n'a été signalée dans le cadre d'autres expériences cliniques sur le médicament. Cependant, on

ne peut écarter la possibilité que certains patients âgés soient plus sensibles aux effets du médicament que les patients plus jeunes.

Surveillance et essais de laboratoire

Les taux de cholestérol sérique total, de cholestérol LDL et de triglycérides doivent être mesurés à intervalles réguliers pendant le traitement, afin de confirmer une réponse initiale favorable et une réponse adéquate à long terme.

Lorsque le colésévélam est utilisé en concomitance avec d'autres traitements pharmacologiques antidiabétiques, l'effet sur la glycémie devrait être surveillé par des contrôles périodiques du glucose sanguin et des taux HbA_{1c}. Lorsqu'APO-COLESEVELAM est administré en concomitance avec la metformine en préparation à libération prolongée, le médecin devrait surveiller le taux de glucose de plus près.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Lors des essais cliniques où le médicament était administré en monothérapie, les effets indésirables les plus souvent signalés (fréquence ≥ 2 % et supérieure au placebo) avec APO-COLESEVELAM (colésévélam) comprenaient la constipation, la dyspepsie et les nausées.

Parmi les effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit, on retrouve l'occlusion intestinale, la dysphagie, l'obstruction œsophagienne, les fécalomes, l'hypertriglycémie, la pancréatite et l'augmentation des taux de transaminases hépatiques. Certains signalements d'interactions médicamenteuses ont aussi fait état de modifications des taux de phénytoïne, d'une diminution du rapport international normalisé (RIN) et d'une augmentation de la thyroïdostimuline (TSH) (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Lors d'essais cliniques visant la réduction des taux de lipides, 807 patients ont reçu au moins une dose de colésévélam (exposition totale de 199 années-patients). Au cours d'essais cliniques visant la réduction du taux de cholestérol LDL, 68 % des patients à qui on avait administré le colésévélam comparativement à 64 % des patients ayant reçu le placebo ont signalé une réaction indésirable.

Dans le cadre de sept essais cliniques menés à double insu et contrôlés par placebo, 807 patients présentant une hyperlipidémie primaire (âgés de 18 à 86 ans; 50 % de femmes; répartition

ethnique : race blanche 90 %, race noire 7 %, origine hispanique 2 %, origine asiatique 1 %) et un taux élevé de cholestérol LDL ont reçu une dose de colésévélam variant de 1,5 à 4,5 g par jour pendant une période allant de 4 à 24 semaines.

Les résultats des essais cliniques contrôlés par placebo menés sur le colésévélam en monothérapie pour le traitement de l'hyperlipidémie sont résumés dans le Tableau 1. Les effets indésirables ont été observés chez ≥ 1 % des patients et étaient numériquement plus fréquents que chez les patients ayant reçu le placebo, quel que soit le lien de causalité attribué par le chercheur.

Tableau 1 : Essais cliniques contrôlés par placebo menés sur le colésévélam en monothérapie pour le traitement de l'hyperlipidémie : effets indésirables observés chez ≥ 1 % des patients et numériquement plus fréquents que chez les patients ayant reçu le placebo, quel que soit le lien de causalité attribué par le chercheur

| SYSTÈME, APPAREIL OU ORGANE | PLACEBO (n = 258) | | Colésévélam SEULEMENT (n = 807) | |
|--------------------------------|----------------------|-----|------------------------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Organisme entier | | | | |
| Syndrome grippal | 8 | 3,1 | 26 | 3,2 |
| Asthénie | 5 | 1,9 | 29 | 3,6 |
| Blessure accidentelle | 7 | 2,7 | 30 | 3,7 |
| Douleur thoracique | 2 | 0,8 | 11 | 1,4 |
| Réaction allergique | 2 | 0,8 | 9 | 1,1 |
| Appareil digestif | | | | |
| Constipation | 18 | 7,0 | 89 | 11,0 |
| Dyspepsie | 9 | 3,5 | 67 | 8,3 |
| Nausées | 10 | 3,9 | 34 | 4,2 |
| Gastro-entérite | 1 | 0,4 | 9 | 1,1 |
| Appareil respiratoire | | | | |
| Pharyngite | 5 | 1,9 | 26 | 3,2 |
| Rhinite | 8 | 3,1 | 26 | 3,2 |
| Système nerveux | | | | |
| Étourdissements | 3 | 1,2 | 13 | 1,6 |
| Anxiété | 1 | 0,4 | 10 | 1,2 |
| Appareil locomoteur | | | | |
| Myalgie | 1 | 0,4 | 17 | 2,1 |
| Arthrite | 2 | 0,8 | 10 | 1,2 |
| Peau et annexes | | | | |
| Éruptions cutanées | 3 | 1,2 | 14 | 1,7 |

| | | | | |
|----------------------|---|-----|----|-----|
| Dermatite de contact | 2 | 0,8 | 10 | 1,2 |
|----------------------|---|-----|----|-----|

Le traitement par le colésévélam a été bien toléré, même si les symptômes gastro-intestinaux (habituellement légers) étaient fréquents. En général, les pourcentages de patients qui signalaient des événements indésirables de même nature étaient similaires dans les deux groupes, soit les patients recevant le placebo et les patients traités par le colésévélam. Seules la constipation et la dyspepsie ont été observées chez un pourcentage plus élevé de patients recevant le colésévélam, comparativement au le placebo.

Association avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase

L'innocuité du colésévélam a été évaluée dans le cadre d'études portant sur le traitement d'association avec une statine menées chez 279 patients. En général, le traitement d'association par le colésévélam et une statine a donné lieu à des effets indésirables similaires à ceux obtenus avec une statine en monothérapie.

Cependant, la fréquence de constipation a été plus élevée (9,3 % p/r à 5,3 %) chez les patients traités par le colésévélam en association avec une statine que chez les patients traités uniquement par une statine. Il en a été de même pour la dyspepsie (5,4 % p/r à 3,8 %). Aucun autre événement indésirable n'a été signalé chez ≥ 2 % des patients et à une fréquence significativement plus élevée lors du traitement d'association par rapport à l'administration d'une statine en monothérapie. La fréquence des nausées a été moins élevée chez les patients recevant le traitement d'association par le colésévélam et une statine (3,2 %) que chez les patients traités par la statine en monothérapie (4,3 %).

Tableau 2 : Essais cliniques contrôlés par placebo menés sur le colésévélam en association pour le traitement de l'hyperlipidémie : effets indésirables observés chez ≥ 1 % des patients, quel que soit le lien de causalité attribué par le chercheur

| SYSTÈME, APPAREIL OU ORGANE | STATINE + PLACEBO (n = 209) | | STATINE + colésévé lam (n = 279) | |
|--------------------------------|--------------------------------|-----|----------------------------------------|-----|
| | n | % | n | % |
| Organisme entier | | | | |
| Céphalée | 13 | 6,2 | 16 | 5,7 |
| Syndrome grippal | 6 | 2,9 | 4 | 1,4 |
| Appareil digestif | | | | |
| Constipation | 11 | 5,3 | 26 | 9,3 |
| Flatulence | 18 | 8,6 | 18 | 6,5 |
| Dyspepsie | 8 | 3,8 | 15 | 5,4 |
| Diarrhée (SAP) | 15 | 7,2 | 9 | 3,2 |
| Nausées | 9 | 4,3 | 9 | 3,2 |
| Sensibilité abdominale | 4 | 1,9 | 6 | 2,2 |
| Sécheresse de la bouche | 0 | 0,0 | 3 | 1,1 |

| | | | | |
|-------------------------------------|---|-----|----|-----|
| Selles anormales | 1 | 0,5 | 3 | 1,1 |
| Appareil locomoteur | | | | |
| Myalgie | 9 | 4,3 | 11 | 3,9 |
| Peau et annexes | | | | |
| Sécheresse de la peau | 0 | 0,0 | 3 | 1,1 |
| Appareil génito-urinaire | | | | |
| Infection des voies urinaires (SAP) | 0 | 0,0 | 4 | 1,4 |

SAP = sans autre précision.

Effets indésirables peu courants du médicament observé au cours des essais cliniques (< 1 %)

Effets indésirables peu courants possiblement ou probablement liés au traitement par le colésévélam survenus au cours des essais cliniques (fréquence < 1 % et supérieure au placebo) :

Appareil digestif : Anorexie, éructations, dysphagie, augmentation de l'appétit, anomalie des tests de la fonction hépatique, colite, glossite, stomatite.

Organisme entier : Asthénie, douleur thoracique, douleur, syndrome de lupus érythémateux.

Système nerveux : Hyperkinésie, anxiété, nervosité, paresthésie.

Appareil locomoteur : Myalgie, crampes dans les jambes.

Appareil respiratoire : Pharyngite, dyspnée, rhinite, augmentation des sécrétions.

Peau et annexes : Anomalies des ongles.

Organes des sens : Dysgueusie, conjonctivite.

Troubles métaboliques et nutritionnels : Augmentation de la SGPT, œdème périphérique, augmentation de la SGOT.

Appareil génito-urinaire : Miction impérieuse.

Appareil cardiovasculaire : Hypertension.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du colésévélam. Étant donné que ces effets ont été signalés volontairement par une population de patients de taille incertaine, il n'est généralement pas possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Interactions médicamenteuses liées à l'administration concomitante d'APO-COLESEVELAM:

- Augmentation des crises épileptiques ou diminution des taux de phénytoïne chez des patients ayant reçu le colésévélam en association avec la phénytoïne. La phénytoïne doit être administrée 4 heures avant l'APO-COLESEVELAM.
- Diminution du rapport international normalisé (RIN) chez les patients traités par la warfarine. Chez ces patients, le RIN doit être contrôlé fréquemment lors de l'instauration du traitement par le colésévélam et périodiquement par la suite.
- Augmentation du taux de thyroïdostimuline (TSH) chez les patients recevant une hormonothérapie thyroïdienne substitutive. L'hormonothérapie thyroïdienne substitutive doit être administrée 4 heures avant l'APO-COLESEVELAM (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Effets indésirables gastro-intestinaux : Occlusion intestinale (chez les patients ayant des antécédents d'occlusion ou de résection intestinale), dysphagie ou obstruction œsophagienne (nécessitant parfois une intervention médicale), fécalome, pancréatite, distension abdominale, exacerbation des hémorroïdes et augmentation des taux de transaminases.

Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : Hypertriglycémie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hypoglycémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le colésévélam peut modifier la biodisponibilité d'autres médicaments. Par conséquent, si la possibilité d'une interaction médicamenteuse ne peut être exclue lors de la prise d'un médicament concomitant, APO-COLESEVELAM (colésévélam) devra être administré au moins 4 heures après l'autre médicament afin de minimiser le risque d'absorption réduite du médicament concomitant.

Les médecins doivent envisager la surveillance des effets et des taux sériques lors de l'administration concomitante de médicaments pour lesquels la modification des concentrations sanguines peut avoir des conséquences cliniquement significatives sur l'innocuité et l'efficacité du traitement.

Des études d'interaction ont été menées uniquement chez l'adulte.

Des études d'interaction menées chez des volontaires sains ont montré que le colésévélam n'exerce aucun effet sur la biodisponibilité de la digoxine, du métoprolol, de la quinidine, de l'acide valproïque et de la warfarine. Le colésévélam entraîne une diminution de la concentration maximale (C_{max}) et de l'aire sous la courbe (ASC) du vérapamil à libération prolongée, respectivement d'environ 31 % et 11 %. Compte tenu de l'importante variabilité de la biodisponibilité du vérapamil, la portée clinique de ce résultat est inconnue.

Lors d'études d'interaction pharmacocinétique, le colésévélam n'a exercé aucun effet sur la biodisponibilité du fénofibrate et de la lovastatine.

De très rares cas de réduction des taux de phénytoïne ont été observés chez des patients ayant reçu le colésévélam en concomitance avec la phénytoïne.

Interactions médicament-médicament

Le **Tableau 3** fournit la liste des médicaments pour lesquels des études d'interaction médicamenteuse *in vitro* ou *in vivo* avec le colésévélam ont été effectuées ou pour lesquels des rapports d'interaction médicamenteuse possible avec le colésévélam ont été reçus après la commercialisation du colésévélam. Les médicaments administrés par voie orale qui n'ont fait l'objet d'aucune évaluation en vue de déceler une interaction avec le colésévélam, particulièrement ceux possédant un index thérapeutique étroit, devraient être administrés au moins 4 heures avant l'APO-COLESEVELAM. Le médecin peut aussi choisir de surveiller les concentrations du médicament administré en concomitance avec le colésévélam.

Tableau 3 : Médicaments évalués lors d'études de liaison ou d'interaction *in vivo*, ou ayant fait l'objet de rapports de cas signalés après la commercialisation du produit

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Médicaments ayant une interaction connue avec le colésévélam ^a | Glyburide, lévothyroxine et contraceptifs oraux contenant de l'éthinylœstradiol et de la noréthindrone |
| Médicaments ayant fait l'objet de rapports de cas d'interaction médicamenteuse possible lors de l'administration concomitante de colésévélam | Phénytoïne ^a , warfarine ^b |
| Médicaments pour lesquels des études <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> ont démontré qu'il n'y avait pas d'interaction avec le colésévélam | Digoxine, warfarine ^b , fénofibrate, lovastatine, métoprolol, pioglitazone, quinidine, répaglinide, acide valproïque, vérapamil |

^a Doit être administré au moins 4 heures avant le colésévélam.

^b Pas d'altération significative du taux de warfarine lors de l'administration concomitante de warfarine et de colésévélam dans le cadre d'une étude *in vivo* qui n'évaluait pas la pharmacodynamique de la warfarine (RIN) (voir la section Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Traitement anticoagulant

Tout traitement anticoagulant doit être étroitement surveillé chez les patients recevant de la warfarine ou tout agent similaire, car il a été démontré que les résines chélatrices des acides biliaires réduisent l'absorption de la vitamine K et interfèrent par conséquent avec l'effet anticoagulant de la warfarine. Aucune étude d'interaction clinique portant spécifiquement sur le colésévélam et la vitamine K n'a été réalisée.

Lévothyroxine

Dans le cadre d'une étude d'interaction menée chez des volontaires sains, le colésévélam a réduit l'ASC et la C_{max} de la lévothyroxine lorsque cette dernière était administrée simultanément avec

le colésévélam ou 1 heure plus tard. Aucune interaction n'a été observée lorsque le colésévélam était administré au moins 4 heures après la lévothyroxine.

Contraceptifs oraux

Dans le cadre d'une étude d'interaction menée chez des volontaires sains, le colésévélam a réduit la C_{max} de la noréthindrone ainsi que l'ASC et la C_{max} de l'éthinylœstradiol lors d'une administration concomitante avec un contraceptif oral. Cette interaction a également été observée lorsque le colésévélam était administré 1 heure après le contraceptif oral. Néanmoins, aucune interaction n'a été observée lorsque le colésévélam était administré 4 heures après le contraceptif oral.

Cyclosporine

Dans le cadre d'une étude d'interaction menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de colésévélam et de cyclosporine a réduit de manière significative l'ASC_{0-inf} et la C_{max} de la cyclosporine, soit de 34 % et de 44 %, respectivement. Par conséquent, il est recommandé de surveiller étroitement les concentrations sanguines de cyclosporine (voir aussi la section 4.4). En outre, sur la base de considérations théoriques, l'APO-COLESEVELAM doit être administré au moins 4 heures après la cyclosporine, afin de réduire davantage les risques associés à l'administration concomitante de cyclosporine et de colésévélam. De plus, l'APO-COLESEVELAM doit systématiquement être administré au même moment en tout temps, puisque les heures de prise du colésévélam et de la cyclosporine peuvent théoriquement influencer sur le degré de réduction de la biodisponibilité de la cyclosporine.

Statines

Dans les études cliniques où le colésévélam a été administré en concomitance avec une statine, un effet attendu de réduction supplémentaire du cholestérol LDL a été observé et aucun effet inattendu n'a été constaté. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée sur le traitement d'association par le colésévélam et la pravastatine, la rosuvastatine ou un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase à fortes doses.

Antidiabétiques

Dans les études cliniques, lorsque le colésévélam a été administré en concomitance avec certains agents antidiabétiques (metformine, insuline, sulfonilurées), un effet hypoglycémiant additionnel a été observé sur la glycémie plasmatique à jeun.

L'administration concomitante de colésévélam et de glyburide (également appelé glibenclamide) a entraîné une diminution de l'ASC_{0-inf} et de la C_{max} du glyburide de 32 % et de 47 %, respectivement. Aucune interaction n'a été observée lorsque le colésévélam était administré 4 heures après le glyburide. Le colésévélam a augmenté les concentrations de metformine lorsqu'il a été co-administré avec la metformine en préparation à libération prolongée.

L'administration concomitante de colésévélam et de répaglinide n'a eu aucun effet sur l'ASC, mais a entraîné une diminution de 19 % de la C_{max} de la répaglinide; la portée clinique de ce résultat est inconnue. Aucune interaction n'a été observée lorsque le colésévélam était administré 1 heure après la répaglinide.

Aucune interaction n'a été observée lorsque le colésévélam et la pioglitazone étaient administrés simultanément chez des volontaires sains.

Autres formes d'interaction

Le colésévélam n'a entraîné aucune réduction cliniquement significative de l'absorption des vitamines A, D, E ou K au cours d'études cliniques d'une durée allant jusqu'à 1 an. Toutefois, la prudence est de mise lors du traitement des patients susceptibles de présenter des carences en vitamine K ou en vitamines liposolubles, comme les patients atteints de syndromes de malabsorption. Chez ces patients, il est recommandé de surveiller les taux de vitamines A, D et E et d'évaluer le taux de vitamine K en mesurant les paramètres de coagulation; en outre, un supplément vitaminique doit être prescrit au besoin.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions avec les épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies. Cependant, des cas d'hypertriglycémie ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance (voir la section Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Interactions médicaments-mode de vie

Le colésévélam n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Avant d'entreprendre un traitement par APO-COLESEVELAM (colésévélam), les causes secondaires possibles de l'hypercholestérolémie (diabète mal maîtrisé, hypothyroïdie, syndrome néphrotique, dysprotéïnémies, pathologie hépatique obstructive) devront avoir été évaluées à des fins diagnostiques et traitées de façon appropriée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Posologie recommandée et modification posologique

Traitement d'association

La dose recommandée d'APO-COLESEVELAM est de 4 à 6 comprimés par jour. La dose maximale recommandée est de 3 comprimés à prendre deux fois par jour avec les repas ou de 6 comprimés à prendre une fois par jour avec un repas.

Des essais cliniques ont démontré qu'APO-COLESEVELAM pouvait être pris en association avec de l'atorvastatine, de la lovastatine ou de la simvastatine, soit simultanément, soit séparément.

Monothérapie

La dose initiale recommandée de APO-COLESEVELAM est de 3 comprimés à prendre deux fois jour avec les repas ou de 6 comprimés à prendre une fois par jour avec un repas. La dose maximale recommandée est de 7 comprimés par jour.

Un régime hypocholestérolémiant doit être suivi tout au long du traitement. De plus, les taux de cholestérol sérique total, de cholestérol LDL et de triglycérides doivent être mesurés à intervalles réguliers pendant le traitement, afin de confirmer une réponse initiale favorable et une réponse adéquate à long terme.

Si la possibilité d'une interaction médicamenteuse ne peut être exclue lors de la prise d'un médicament concomitant, APO-COLESEVELAM devra être administré au moins 4 heures après l'autre médicament afin de minimiser le risque d'absorption réduite du médicament concomitant (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, cette dernière pourra être prise au prochain repas. Il ne faut toutefois jamais dépasser le nombre de comprimés prescrit par jour. Il n'est pas conseillé de doubler la dose.

Mode d'administration

Les comprimés d'APO-COLESEVELAM doivent être pris par voie orale, pendant un repas et avec un verre d'eau.

SURDOSAGE

Étant donné qu'APO-COLESEVELAM (colésévélam) n'est pas absorbé par l'organisme, le risque de toxicité générale est faible. Des symptômes gastro-intestinaux peuvent survenir. Les doses excédant la dose maximale recommandée (4,5 g par jour [ou 7 comprimés]) n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

En cas de surdosage toutefois, le principal effet nocif pourrait être une obstruction des voies gastro-intestinales. Le cas échéant, le traitement sera déterminé selon l'emplacement de l'obstruction, le degré d'obstruction et la présence ou l'absence de motilité intestinale normale.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le mode d'action du colésévélam, la substance active d'APO-COLESEVELAM, a été évalué dans le cadre de plusieurs études *in vitro* et *in vivo*. Ces études ont démontré que le colésévélam se lie aux acides biliaires, dont l'acide glycocholique, le principal acide biliaire chez l'homme.

Le cholestérol est le seul précurseur des acides biliaires. Pendant le processus normal de digestion, les acides biliaires sont excrétés vers l'intestin. Une forte proportion des acides biliaires est ensuite absorbée dans le tractus intestinal et retourne vers le foie par l'intermédiaire de la circulation entéro-hépatique.

Bien que le mécanisme d'action soit inconnu, les changements dans la composition des réserves d'acides biliaires causés par les chélateurs des acides biliaires pourraient expliquer l'effet sur la glycémie associé à cette classe de médicaments.

Pharmacodynamie

Le colésévélam est un polymère hypolipémiant non absorbé par l'organisme qui fixe les acides biliaires dans l'intestin, empêchant ainsi leur réabsorption. Le mécanisme de réduction du cholestérol LDL des chélateurs des acides biliaires a été précédemment établi comme suit : à mesure que le pool des acides biliaires s'épuise, une régulation positive de l'enzyme hépatique cholestérol 7- α -hydroxylase intervient, augmentant ainsi la transformation du cholestérol en acides biliaires. Il en résulte un accroissement de la demande en cholestérol dans les cellules du foie, ce qui entraîne un double effet favorisant l'augmentation de la transcription et de l'activité de l'enzyme de biosynthèse du cholestérol, soit l'hydroxy-méthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase, et l'augmentation du nombre de récepteurs hépatiques des lipoprotéines de basse densité (LDL). Une augmentation concomitante de la synthèse des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) peut également intervenir. Ces effets compensatoires entraînent une clairance accrue du cholestérol LDL présent dans le sang et, par conséquent, une baisse des taux sériques de cholestérol LDL.

Dans le cadre d'une étude dose-réponse de 6 mois menée chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et recevant 3,8 g ou 4,5 g de colésévélam, une baisse de 15 à 18 % des taux de cholestérol LDL a été observée dans les 2 semaines suivant l'administration du médicament. En outre, le cholestérol total a baissé de 7 à 10 %, le cholestérol HDL a augmenté de 3 % et les triglycérides ont augmenté de 9 à 10 %. L'apo B a pour sa part baissé de 12 %. En comparaison, chez les patients ayant reçu un placebo, le cholestérol LDL, le cholestérol total, le cholestérol HDL et l'apo B sont restés inchangés, tandis que les triglycérides ont augmenté de 5 %. Les études sur le colésévélam évaluant l'administration d'une dose unique au petit-déjeuner, d'une dose unique au dîner ou de doses fractionnées au petit-déjeuner et au dîner n'ont révélé aucune différence significative dans la réduction du cholestérol LDL pour les différents schémas posologiques. Toutefois, dans l'une de ces études, les triglycérides ont eu tendance à augmenter davantage lorsque le colésévélam était administré en dose unique au petit-déjeuner. Des études multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo portant sur 487 patients ont mis en évidence une réduction supplémentaire de 8 à 16 % du cholestérol LDL lorsque 2,3 g à 3,8 g de colésévélam et une statine (atorvastatine, lovastatine ou simvastatine) étaient administrés simultanément. L'instauration d'un traitement d'appoint par le colésévélam au traitement par statine déjà existant n'a pas fait l'objet d'une étude spécifique. Le colésévélam n'a pas été directement comparé à d'autres résines chélatrices des acides biliaires dans le cadre d'essais cliniques.

Dans le cadre d'une étude de 6 semaines, 129 patients présentant une hyperlipidémie mixte ont été répartis aléatoirement en vue de recevoir 160 mg de fénofibrate en association avec 3,8 g de

colésévélam, ou du fénofibrate seul. Le groupe recevant le fénofibrate en association avec le colésévélam (64 patients) a vu ses taux de cholestérol LDL diminuer de 10 % alors que ceux du groupe recevant uniquement le fénofibrate (65 patients) ont augmenté de 2 %. Des diminutions des taux de cholestérol non HDL, de cholestérol total et d'apo B ont également été observés. Une augmentation légère, mais non significative, de 5 % des triglycérides a également été notée. Les effets du traitement d'association par le colésévélam et le fénofibrate sur les risques de myopathies et d'hépatotoxicité ne sont pas connus.

Pharmacocinétique

Le colésévélam n'est pas absorbé dans le tractus gastro-intestinal.

Absorption : Le chlorhydrate de colésévélam est un polymère hydrophile, insoluble dans l'eau qui n'est pas hydrolysé par les enzymes digestives et qui n'est pas absorbé par l'organisme.

Distribution : Le chlorhydrate de colésévélam n'est pas absorbé par l'organisme, ce qui signifie que sa distribution se limite au tractus gastro-intestinal.

Métabolisme : Le chlorhydrate de colésévélam n'est pas métabolisé par l'organisme et n'a donc aucune incidence sur le fonctionnement des enzymes chargées du métabolisme des médicaments comme le cytochrome P-450.

Excrétion : Chez 16 volontaires sains, 0,05 % de la radioactivité émanant d'un unique comprimé de chlorhydrate de colésévélam marqué au carbone 14 a été excrétée en moyenne dans l'urine.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer à la température ambiante de 15°C à 30 °C, à l'abri de l'humidité.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction particulière.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-COLESEVELAM en comprimés à 625 mg, chaque comprimé contenant 625 mg de chlorhydrate de colésévélam. Comprimé pelliculé blanc ou blanc cassé, ovale et biconvexe, portant l'inscription « APO » sur un côté et « C625 » sur l'autre. Offert en bouteilles de 180 ou 500 comprimés.

Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, silice, stéarate de magnésium.

Pellicule d'enrobage : hypromellose, monoglycérides diacétylés.

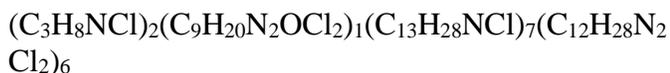
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

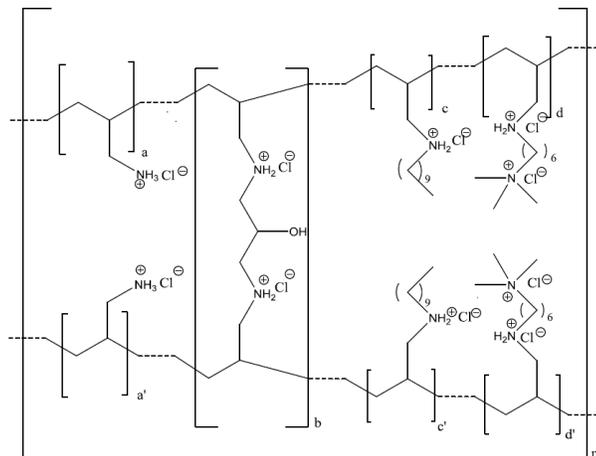
Substance pharmaceutique

| | |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nom propre : | chlorhydrate de colésévélam. |
| Nom chimique : | Polymère d'allylamine et 1-chloro-2,3-époxypropane, chlorure de [6-(allylamine)-hexyle]triméthylammonium et N-allyl-décylamine, hydrochlorure; |
| | 1-Hexanaminium, N,N,N-triméthyl-6-(2-propénylamine)-, chlorure, polymère avec (chlorométhyl)oxirane, 2-propen-1-amine et N-2-propényl-1-décylamine, hydrochlorure. |

Formule moléculaire et masse moléculaire :



Formule développée :



Où :

a = nombre de groupes d'amines primaires

a + a' = environ 0,14

b = nombre de groupes d'amines réticulés

b = environ 0,12

c = groupes d'amines (alkylation par décylbromure)

c + c' = environ 0,35

d = groupes d'amines(alkylation par monoquat)

d + d' = environ 0,38

m > 100 pour indiquer un réseau de polymère étendu

Le chlorhydrate de colésévélam est achiral.

Propriétés physicochimiques :

Description physique :

Le chlorhydrate de colésévélam est une poudre non cristalline dont la couleur varie du blanc au blanc cassé et possédant la légère odeur caractéristique des amines.

Description :

Poudre non cristalline.

Solubilité :

Insoluble dans toutes les solutions aqueuses testées (eau, HCl 0,1N, HCl 0,1 N à 50 °C, hydroxyde d'ammonium 1N) et dans tous les solvants organiques testés (chlorure de méthylène, acétonitrile, octanol et méthanol).

pH et valeur pKa :

Le pH est de 3,6. La valeur pK (pK₃) est d'environ 9,3.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Même si la résine du chlorhydrate de colésévélam n'est pas absorbée à partir du tractus gastro-intestinal (GI), elle passe dans le tractus GI et se lie aux acides biliaires. Les complexes sont ensuite excrétés (la résine étant sous forme inchangée) dans les fèces. C'est pourquoi lorsqu'il s'agit d'établir la bioéquivalence, les études de biodisponibilité comparative classiques ne sont pas jugées valides comme examen de l'efficacité du produit.

Des études comparatives *in vitro* sur la liaison cinétique et à l'équilibre avec les acides biliaires ont été menées dans un but précis : établir la bioéquivalence entre APO-COLESEVELAM en comprimés pelliculés à 625 mg (Apotex Inc.) et LODALIS® en comprimés à 625 mg (Valeant Canada LP/Valeant Canada S.E.C.).

Douze études à répartition aléatoire et contrôlées par placebo visant à établir l'efficacité du colésévélam ont été menées chez 1 740 patients atteints d'hyperlipidémie. Au total, 1 193 patients ont été traités par le colésévélam : 807 patients ont reçu le colésévélam en monothérapie, 279 patients ont reçu le colésévélam en association avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase et 107 patients ont reçu le colésévélam en association avec un autre agent hypolipidémiant.

Les études ont démontré que le colésévélam, administré seul ou en association avec une statine, réduisait efficacement les taux de cholestérol LDL et de cholestérol total, tout en augmentant le taux de cholestérol HDL chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire.

Données démographiques et méthodologie des études

La population participant aux études était composée d'hommes et de femmes âgées de 18 ans et plus souffrant d'hypercholestérolémie primaire. L'âge moyen des participants était de 56 ans et 51 % des patients étaient des hommes. Les patients présentaient un taux de cholestérol LDL d'au moins 3,36 mmol/L. Tous les patients devaient suivre un régime alimentaire faible en gras et en cholestérol, éviter de jeuner ou de manger de manière excessive et prendre au moins deux repas par jour la plupart du temps.

Toutes les études étaient à répartition aléatoire, contrôlées par placebo, menées à double insu et en groupes parallèles; huit de ces études comportaient un groupe témoin recevant un traitement actif (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Résumé de la méthodologie et des données démographiques des études portant sur l'efficacité

| Étude | Méthodologie | Voie d'administration et durée | Posologie | Sujets à l'étude (n) | Âge moyen (plage) | % d'hommes |
|-------|--------------|--------------------------------|-----------|----------------------|-------------------|------------|
| | | | | | | |

| | | | | | | |
|------------|----------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------|------|
| GTC-37-201 | RA, DI, CP, GP | Voie orale 6 semaines | Placebo 0,8 g, 2 f.p.j. 1,2 g, 2 f.p.j. 1,6 g, 2 f.p.j. 2,0 g, 2 f.p.j. | 29 30 30 31 29 | 56,0 ans (31 à 80) | 44 % |
| GTC-37-202 | RA, DI, CP, GP | Voie orale 4 semaines | Placebo 1,6 g, le matin 1,6 g, le soir 0,8 g, 2 f.p.j. | 32 30 30 30 | 55,4 ans (21 à 83) | 57 % |
| GTC-37-203 | RA, DI, CP, GP | Voie orale 4 semaines | Placebo 2,4 g, le soir Lovastatine à 10 mg, le soir 2,4 g, le soir + lovastatine à 10 mg, le soir 2,4 g, le soir + lovastatine à 10 mg, au coucher | 26 29 26 29 25 | 57,7 ans (23 à 88) | 45 % |
| GTC-48-204 | RA, DI, CP, GP | Voie orale 6 semaines | Placebo 1,2 g, 2 f.p.j. 2,0 g, 2 f.p.j. Simvastatine à 10 mg, 1 f.p.j. Simvastatine à 20 mg, 1 f.p.j. 1,2 g, 2 f.p.j. + simvastatine à 20 mg, 1 f.p.j. 2,0 g, 2 f.p.j. + simvastatine à 10 mg, 1 f.p.j. | 35 38 38 36 39 37 35 | 54,3 ans (18 à 82) | 58 % |
| GTC-48-205 | RA, DI, CP, GP | Voie orale 4 semaines | Placebo 2,0 g, 2 f.p.j. Atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j. 2,0 g, 2 f.p.j. + atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j. Atorvastatine à 80 mg, 1 f.p.j. | 19 17 19 19 20 | 57,3 ans (28 à 79) | 70 % |
| GTC-48-301 | RA, DI, CP, GP | Voie orale 6 mois | Placebo 1,2 g, 2 f.p.j. 1,6 g, 2 f.p.j. 2,0 g, 2 f.p.j. 2,4 g, 2 f.p.j. | 94 102 98 101 99 | 55,5 ans (18 à 86) | 50 % |
| GTC-48-302 | RA, DI, CP, GP | Voie orale 6 semaines | Placebo 4,0 g, le matin 4,0 g, le soir 2,0 g, 2 f.p.j. | 23 27 24 24 | 55,2 ans (24 à 70) | 45 % |
| WEL-403 | RA, DI, CP, GP | Voie orale 6 semaines | 3,75 g, 1 f.p.j. + fénofibrate à 160 mg, 1 f.p.j. Placebo + fénofibrate à 160 mg, 1 f.p.j. | 64 65 | 54,8 ans (31 à 70) | 56 % |
| WEL-405 | RA, DI, CP, GP | Voie orale 6 semaines | 3,75 g, 1 f.p.j. + simvastatine Simvastatine : moyenne | 47 25 | 60 ans (31 à 82) | 50 % |

| | | | | | | |
|---------|----------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------|------|
| | | | de 28 mg/jour | | | |
| WEL-406 | RA, DI, CP, GP | Voie orale 6 semaines | 3,75 g, 1 f.p.j. + atorvastatine Atorvastatine : moyenne de 16 mg/jour | 40 25 | 57,7 ans (32 à 78) | 44 % |
| WEL-407 | RA, DI, CP, GP | Voie orale 6 semaines | 3,75 g, 1 f.p.j. + pravastatine Pravastatine : moyenne de 25 mg/jour | 47 20 | 54,8 ans (29 à 80) | 40 % |
| WEL-408 | RA, DI, CP, GP | Voie orale 10 semaines | 3,75 g, 1 f.p.j. + ézétimibe à 10 mg/jour Placebo + ézétimibe à 10 mg/jour | 43 43 | 59,1 ans (24 à 79) | 43 % |

RA = répartition aléatoire; DI = double insu; CP = contrôlé par placebo; GP = groupes parallèles.

Monothérapie

L'efficacité et l'innocuité du colésévélam administré en monothérapie ont été évaluées dans le cadre de sept études à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo (**Tableau 5**). Trois de ces études comportaient un groupe témoin recevant un traitement actif par l'atorvastatine, la pravastatine ou la simvastatine.

Résultats des études

Dans toutes ces études, le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le pourcentage de variation du taux sérique de cholestérol LDL, calculé à partir de la fin de la période du régime alimentaire jusqu'à la fin de la période de traitement actif. Parmi les paramètres d'évaluation secondaires, il y avait notamment le pourcentage de variation des taux de cholestérol total, de cholestérol HDL et de triglycérides.

Comparativement aux valeurs initiales, le colésévélam a permis d'abaisser le taux de cholestérol LDL à toutes les doses étudiées, tant avec la dose unique quotidienne qu'avec les doses quotidiennes fractionnées. Les études de détermination de la dose ont révélé la présence d'une relation dose-réponse évidente pour l'ensemble des posologies à l'étude. Ainsi, toutes les doses de colésévélam ont entraîné une baisse du taux de cholestérol supérieure à celle obtenue avec le placebo. Dans le cadre de la plus vaste étude de phase III, toutes les comparaisons par paires ont donné lieu à des résultats significatifs, à l'exception de la dose de 12 g, 2 f.p.j. comparée à celle de 1,6 g, 2 f.p.j. et de la dose de 1,6 g, 2 f.p.j. comparée à celle de 2,0 g, 2 f.p.j.. Lors des études avec témoin actif, l'inhibiteur d'HMG-CoA réductase a donné lieu à une réduction plus marquée du cholestérol LDL que celle obtenue avec le colésévélam.

Le traitement par le colésévélam a également réduit le taux de cholestérol total et a eu tendance à augmenter les taux de cholestérol HDL et de triglycérides.

Il a fallu en moyenne deux semaines pour obtenir la réponse thérapeutique maximale au

colésévélam et cette réponse s'est maintenue pendant toute la durée du traitement à long terme.

L'efficacité du colésévélam a été la même pour diverses populations de patients atteints d'hypercholestérolémie, soit les hommes et les femmes, les personnes âgées de moins ou de plus de 65 ans, les femmes ménopausées et non ménopausées, les personnes de race blanche et les personnes d'autre origine ethnique.

Tableau 5 : Résumé des résultats des études portant sur la monothérapie (% de variation moyen par rapport aux valeurs initiales)

| Étude Traitement | Cholestérol LDL | | Cholestérol total | | Cholestérol HDL | | TG | |
|------------------------------------|-----------------|----------|-------------------|----------|-----------------|----------|--------|----------|
| | % Δ | <i>p</i> | % Δ | <i>p</i> | % Δ | <i>p</i> | % Δ | <i>p</i> |
| GTC-37-201 | | | | | | | | |
| Placebo | 1,36 | 0,3910 | 0,52 | 0,6158 | -1,11 | 0,5088 | -0,20 | 0,9673 |
| 0,8 g, 2 f.p.j. | -4,24 | 0,0328 | -2,16 | 0,0829 | 3,27 | 0,2304 | 3,34 | 0,3819 |
| 1,2 g, 2 f.p.j. | -7,63 | 0,0002 | -5,1 | 0,0008 | 0,82 | 0,6324 | 1,85 | 0,7151 |
| 1,6 g, 2 f.p.j. | -11,46 | 0,0001 | -7,55 | 0,0001 | 4,1 | 0,0649 | 4,84 | 0,3980 |
| 2,0 g, 2 f.p.j. | -15,21 | 0,0001 | -7,53 | 0,0001 | 4,71 | 0,0348 | 23,14 | 0,0212 |
| GTC-37-202 | | | | | | | | |
| Placebo | 1,27 | 0,5062 | 1,1 | 0,4433 | -0,76 | 0,7056 | 4,91 | 0,3734 |
| 1,6 g, le matin | -7,23 | 0,0002 | -2,84 | 0,0242 | 1,97 | 0,2714 | 21,20 | 0,0050 |
| 1,6 g, le soir | -7,18 | 0,0001 | -3,78 | 0,0087 | 2,1 | 0,2334 | 9,06 | 0,1348 |
| 0,8 g, 2 f.p.j. | -6,31 | 0,0004 | -4,48 | 0,0045 | 0,49 | 0,8175 | 0,79 | 0,8313 |
| GTC-37-203 | | | | | | | | |
| Placebo | 0,5 | 0,8297 | 0,6 | 0,7015 | 1,2 | 0,5207 | 2,00 | 0,5934 |
| 2,4 g, le soir | -6,9 | 0,0064 | -2,6 | 0,1076 | 4,6 | 0,0041 | 14,20 | 0,0013 |
| Lovastatine à 10 mg, le soir | -22,5 | < 0,0001 | -14,5 | < 0,0001 | 3,2 | 0,0917 | 5,40 | 0,3819 |
| GTC-48-204 | | | | | | | | |
| Placebo | -3,7 | 0,0044 | -2,2 | 0,0906 | -2,2 | 0,2219 | 5,50 | 0,2553 |
| 1,2 g, 2 f.p.j. | -8,5 | < 0,0001 | -3,9 | 0,0047 | 4,3 | 0,0043 | 12,60 | 0,0963 |
| 2,0 g, 2 f.p.j. | -16 | < 0,0001 | -9 | < 0,0001 | 1,9 | 0,3000 | 15,00 | 0,0070 |
| Simvastatine à 10 mg, 1 f.p.j. | -25,5 | < 0,0001 | -18,7 | < 0,0001 | 4,9 | 0,0177 | -11,60 | 0,0112 |
| Simvastatine à 20 mg, 1 f.p.j. | -33,8 | < 0,0001 | -23,4 | < 0,0001 | 6,5 | 0,0010 | -9,70 | 0,0028 |
| GTC-48-205 | | | | | | | | |
| Placebo | -0,6 | 0,2753 | 1,1 | 0,0434 | 4,4 | 0,0494 | 9,50 | 0,1956 |
| 2,0 g, 2 f.p.j. | -12,5 | 0,0021 | -5,9 | 0,0182 | 2,7 | 0,0067 | 9,90 | 0,1754 |
| Atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j. | -38,5 | < 0,0001 | -28,9 | < 0,0001 | 8,3 | 0,0093 | -24,40 | 0,0268 |
| GTC-48-301 | | | | | | | | |

| | | | | | | | | |
|-----------------|-------|----------|-------|----------|------|----------|-------|----------|
| Placebo | 0,8 | 0,7905 | 0,6 | 0,3091 | -1,1 | 0,2681 | 4,60 | 0,0701 |
| 1,2 g, 2 f.p.j. | -9,3 | < 0,0001 | -4,9 | < 0,0001 | 2,6 | 0,0003 | 8,60 | 0,0022 |
| 1,6 g, 2 f.p.j. | -12,4 | < 0,0001 | -6,2 | < 0,0001 | 3,9 | < 0,0001 | 4,80 | 0,0148 |
| 2,0 g, 2 f.p.j. | -16,3 | < 0,0001 | -8,1 | < 0,0001 | 2,9 | 0,0001 | 9,90 | < 0,0001 |
| 2,4 g, 2 f.p.j. | -19,6 | < 0,0001 | -10,3 | < 0,0001 | 2,6 | 0,0003 | 9,40 | 0,0017 |
| GTC-48-302 | | | | | | | | |
| Placebo | 0,8 | 0,7729 | 2 | 0,6261 | 1,9 | 0,4477 | 9,0 | 0,5604 |
| 4,0 g, le matin | -18,4 | < 0,0001 | -9,3 | 0,0002 | 3 | 0,4091 | 25,40 | 0,0031 |
| 4,0 g, le soir | -13,9 | < 0,0001 | -7 | 0,0002 | 7,5 | 0,0022 | 12,20 | 0,1014 |
| 2,0 g, 2 f.p.j. | -18,4 | < 0,0001 | -9,3 | < 0,0001 | 9,5 | 0,0010 | 9,40 | 0,0717 |

Traitement d'association

Le colésévélam a été administré en association avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (atorvastatine, lovastatine, pravastatine ou simvastatine) dans le cadre de six études cliniques. Ce traitement d'association a donné lieu à un effet additif sur le taux de cholestérol LDL.

Au cours de l'étude 37-203, chacun des traitements associant la lovastatine et le colésévélam s'est soldé par une réduction plus marquée du taux de cholestérol LDL que les traitements par la lovastatine ou par le colésévélam administrés seuls ($p < 0,005$); aucune différence n'a été observée entre les groupes recevant le traitement d'association ($p = 0,480$). Dans le cadre de l'étude 37-204, le taux de cholestérol LDL a affiché une baisse supérieure chez les groupes recevant les traitements associant la simvastatine et le colésévélam par rapport à ceux recevant la simvastatine en monothérapie ($p < 0,006$); aucune différence n'a été observée entre les deux groupes traités par la simvastatine ($p = 0,0546$) ni entre les deux groupes recevant le traitement d'association ($p = 0,674$). De même, lors de l'étude 34-205, une réduction supérieure du taux de cholestérol LDL a été constatée au sein des groupes ayant reçu le traitement d'association par l'atorvastatine et le colésévélam comparativement à ceux qui avaient reçu l'atorvastatine en monothérapie à la dose de 10 mg ($p = 0,007$); la réduction n'a toutefois pas différé dans le groupe recevant la dose 80 mg ($p = 0,070$).

Dans le cadre des études WEL-405, WEL-406 et WEL-407, on a d'abord stabilisé l'état des patients à l'aide de doses individualisées de statines avant de procéder à la répartition aléatoire. Lors de l'étude WEL-405, le taux de cholestérol LDL n'a pas changé chez les patients du groupe recevant le témoin actif ($p = 0,763$); le traitement d'association par la simvastatine et le colésévélam a cependant donné lieu à une baisse plus marquée du taux de cholestérol LDL que le traitement par la simvastatine en monothérapie ($p = 0,0003$). Au cours des deux autres études, la baisse du taux de cholestérol LDL observée dans les groupes recevant le traitement d'association a été similaire à celle obtenue dans le groupe recevant le traitement d'association lors de l'étude WEL-403, mais des baisses légères et inattendues du taux de cholestérol LDL ont également été notées chez les groupes témoins.

Tableau 6 : Résumé des résultats des études portant sur le traitement d'association (% de variation moyen par rapport aux valeurs initiales)

| Étude | Cholestérol L | | Cholestérol tot | | Cholestérol H | | TG | |
|---------------------------------------------------|---------------|----------|-----------------|----------|---------------|----------|-------|----------|
| | DL | | al | | DL | | | |
| Traitement | % Δ | p | % Δ | p | % Δ | p | % Δ | p |
| <i>GTC-37-203</i> | | | | | | | | |
| Lovastatine à 10 mg, le soir | -22,5 | < 0,0001 | -14,5 | < 0,0001 | 3,2 | 0,0917 | 5,4 | 0,3819 |
| 2,4 g, le soir + lovastatine à 10 mg, le soir | -34,0 | < 0,0001 | -20,8 | < 0,0001 | 3,4 | 0,1 | 8,6 | 0,2173 |
| 2,4 g, le soir + lovastatine à 10 mg, au coucher | -31,8 | < 0,0001 | -21 | < 0,0001 | 3,1 | 0,0788 | -2,9 | 0,4879 |
| <i>GTC-48-204</i> | | | | | | | | |
| Simvastatine à 10 mg, 1 f.p.j. | -25,5 | < 0,0001 | -18,7 | < 0,0001 | 4,9 | 0,0177 | -11,6 | 0,0112 |
| Simvastatine à 20 mg, 1 f.p.j. | -33,8 | < 0,0001 | -23,4 | < 0,0001 | 6,5 | 0,001 | -9,7 | 0,0028 |
| 1,2 g, 2 f.p.j. + simvastatine à 20 mg, 1 f.p.j. | -42,3 | < 0,0001 | -29,1 | < 0,0001 | 6,1 | 0,0017 | -4,8 | 0,0493 |
| 2,0 g, 2 f.p.j. + simvastatine à 10 mg, 1 f.p.j. | -41,5 | < 0,0001 | -28,3 | < 0,0001 | 10,2 | < 0,0001 | -3,2 | 0,2013 |
| <i>GTC-48-205</i> | | | | | | | | |
| Atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j. | -38,5 | < 0,0001 | -28,9 | < 0,0001 | 8,3 | 0,0093 | -24,4 | 0,0268 |
| 2,0 g, 2 f.p.j. + atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j. | -49,1 | < 0,0001 | -28 | < 0,0001 | 10,8 | 0,001 | -1,3 | 0,865 |
| Atorvastatine à 80 mg, 1 f.p.j. | -56,3 | < 0,0001 | -42,4 | < 0,0001 | 5,5 | 0,0336 | -32,8 | < 0,0001 |
| <i>WEL-405</i> | | | | | | | | |
| Simvastatine : moyenne de 28 mg, 1 f.p.j. | -1,1 | 0,7626 | -0,7 | 0,7819 | 1 | 0,6676 | 2,1 | 0,9223 |
| 3,75 g, 1 f.p.j. + simvastatine | -18,6 | < 0,0001 | -8,2 | < 0,0001 | 2 | 0,2459 | 17,8 | 0,5774 |
| <i>WEL-406</i> | | | | | | | | |
| Atorvastatine : moyenne de 16 mg, 1 f.p.j. | -13,5 | 0,0004 | -6,6 | 0,0089 | -1 | 0,6539 | 9,4 | 0,7751 |
| 3,75 g, 1 f.p.j. + atorvastatine | -17,2 | < 0,0001 | -8,4 | < 0,0001 | 1 | 0,5599 | 15,5 | 0,6256 |
| <i>WEL-407</i> | | | | | | | | |
| Pravastatine : moyenne de 25 mg, 1 f.p.j. | -4,7 | 0,2320 | -3 | 0,1895 | -1,1 | 0,6382 | 4,7 | 0,8074 |
| 3,75 g, 1 f.p.j. + pravastatine | -11,9 | 0,0001 | -5,3 | 0,0010 | -2,5 | 0,1485 | 16,4 | 0,6589 |

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le chlorhydrate de colésévélam est une substance polymère novatrice conçue pour une administration par voie orale afin de fixer les acides biliaires et d'ainsi réduire leur réabsorption par l'organisme.

Le chlorhydrate de colésévélam a été conçu afin d'incorporer à la fois les caractéristiques ioniques et hydrophobes dans le polymère de façon à ce qu'elles soient complémentaires à celles des acides biliaires. Le polymère qui en résulte doit présenter des propriétés de liaison accrues pour pouvoir fixer les acides biliaires de type trihydroxy, comme l'acide cholique, et assurer leur rétention tout au long de leur transit dans le côlon. Des études ont été menées afin de confirmer les propriétés de liaison *in vitro* et *in vivo* du polymère aux acides biliaires.

Les propriétés physicochimiques du chlorhydrate de colésévélam sont telles qu'il est peu probable qu'il soit absorbé par l'organisme après son administration orale, comme l'ont confirmé des études par marquage au carbone 14 (^{14}C) menées chez le rat et le chien ainsi que chez l'humain. Lors de l'étude chez le rat et d'une des études chez le chien, le marqueur a été entièrement recouvré, mais seulement 75 à 80 % de ce dernier a été retracé lors de la deuxième étude menée chez le chien et lors de celles menées chez l'humain. Aucune trace de ^{14}C n'a cependant été décelée dans les tissus et le plasma des sujets en cours d'étude. Le chlorhydrate de colésévélam n'étant pas absorbé par l'organisme, aucune étude de métabolisme ni de distribution n'a été réalisée.

On a constaté une bonne corrélation entre les résultats obtenus lors des études chez le rat, le chien et l'humain. Les fortes doses administrées aux animaux de laboratoire ont entraîné une réduction de la concentration plasmatique des vitamines liposolubles. Cependant, aucun résultat de cette nature n'a été observé lors des études menées chez l'humain.

Des études pharmacologiques ont permis de confirmer que le chlorhydrate de colésévélam fixe les acides biliaires chez l'humain, le hamster et le rat, et qu'il réduit le taux de cholestérol plasmatique chez l'humain et le chien (mais pas chez le rat).

TOXICOLOGIE

Études de toxicité générale

Le chlorhydrate de colésévélam a été bien toléré après l'administration de doses orales allant jusqu'à 2 g/kg/jour (32 fois la dose maximale chez l'humain selon une administration en mg/kg) pendant 52 semaines chez le chien, et après l'administration d'une dose de 1,2 g/kg/jour (19 fois la dose chez l'humain) pendant 6 mois chez le rat. Chez le chien, le traitement à raison de doses de 0,67 et de 2 g/kg a donné lieu à des selles décolorées et à des mucosités. Certains chiens ont présenté des effets gastro-intestinaux locaux, qui pourraient être liés à l'importante quantité d'agent administrée. Après l'administration d'une dose de 2,4 g/kg/jour pendant 5 semaines, les rats mâles sont morts des suites d'une hémorragie, vraisemblablement attribuable à une diminution de l'absorption de la vitamine K. Chez les rongeurs (rats et souris), des doses de 2,4 g/kg/jour et de 3 g/kg/jour ont été tolérées dans le cadre d'une administration à vie (deux ans) avec supplément de vitamines. Les concentrations sériques de vitamine K n'ont pas été déterminées lors des études à doses répétées menées chez le rat, mais on a constaté une diminution des concentrations sériques des vitamines D et E lors de l'administration d'une dose de 1,2 mg/kg chez le rat et de 0,6 mg/kg chez le chien. Par conséquent, lors d'un traitement prolongé, il est conseillé de porter une attention particulière aux effets liés à une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles.

Études de toxicité sur la reproduction

Le chlorhydrate de colésévélam n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles ni sur le développement embryonnaire des ratons des deux sexes lors de son administration par voie orale à la dose de 2 g/kg/jour (environ 32 fois la dose maximale chez l'humain selon une administration basée sur le poids corporel, en mg/kg) avant et pendant l'accouplement ainsi qu'en début de gestation.

L'administration orale de chlorhydrate de colésévélam pendant l'organogenèse à des doses allant jusqu'à 3 g/kg/jour et 1 g/kg/jour chez le rat et le lapin, respectivement (environ 48 et 16 fois la dose maximale chez l'humain selon une administration basée sur le poids corporel, en mg/kg) n'a pas semblé entraîner de problème chez les petits. On n'a observé aucun effet sur le développement prénatal et postnatal des rats ayant reçu des doses de chlorhydrate de colésévélam allant jusqu'à 1 g/kg de la sixième journée de gestation à la vingtième journée d'allaitement.

Cancérogénicité

Une étude de cancérogénicité de 104 semaines sur le chlorhydrate de colésévélam a été menée sur des souris CD-1 (n = 50 par sexe et par groupe de dose). Les doses orales administrées avec de la nourriture allaient jusqu'à 3 g/kg/jour. Des cas de cholangiome (adénome biliaire) ont été observés seulement avec l'administration de la dose moyenne (1 mâle recevant 1 g/kg/jour, soit 16 fois la dose maximale de 4,5 g/jour recommandée chez l'humain selon une administration basée sur le poids corporel, en mg/kg) et de la dose élevée (1 mâle et 1 femelle recevant 3 g/kg/jour, soit 48 fois la dose maximale de 4,5 g/jour recommandée chez l'humain selon une administration basée sur le poids corporel). Il s'agit d'un cancer d'apparition spontanée, mais qu'on rencontre peu fréquemment chez la souris. La portée d'une telle observation chez l'humain n'a pas été établie. Lors d'une étude de cancérogénicité de 104 semaines effectuée chez des rats Harlan Sprague-Dawley, on a constaté une augmentation statistiquement significative de la fréquence d'adénocarcinome acinaire pancréatique chez les rats mâles lorsque le colésévélam était administré à des doses supérieures à 1,2 g/kg/jour (environ 19 fois la dose maximale chez l'humain selon une administration basée sur le poids corporel, en mg/kg) (étude des tendances uniquement). Chez les rats femelles, on a observé une augmentation statistiquement significative de cancer médullaire à stroma amyloïde (cancer à cellules C) de la thyroïde à la suite de l'administration d'une dose de 2,4 g/kg/jour de colésévélam (environ 40 fois la dose maximale chez l'humain selon une administration basée sur le poids corporel, en mg/kg).

Mutagenèse

La mutagenicité du chlorhydrate de colésévélam et de quatre produits de dégradation présents dans le médicament a été évaluée à l'aide du test d'Ames et du test d'aberration chromosomique sur des cellules de mammifères. Les quatre produits de dégradation et un extrait du composé mère n'ont pas présenté de toxicité génétique lors d'un essai de mutagenèse bactérienne *in vitro* sur *S. typhimurium* et *E. coli* (test d'Ames) avec ou sans activation métabolique à partir d'un foie de rat. Un extrait du composé mère a donné des résultats positifs lors du test d'aberration chromosomique sur les cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) en présence d'une activation métabolique, mais négatifs en l'absence d'activation métabolique. Les résultats du test d'aberration chromosomique sur les cellules CHO réalisés sur deux des quatre produits de dégradation, soit le chlorhydrate de décylamine et le chlorhydrate d'ammonium aminohexyltriméthyl, ont été équivoques en l'absence d'activation métabolique, mais négatifs en présence d'activation métabolique. Les deux autres produits de dégradation, le chlorhydrate de didécylamine et le chlorhydrate d'ammonium 6-décylamino-hexyltriméthyl, ont donné lieu à des résultats négatifs tant en présence qu'en l'absence d'activation métabolique.

RÉFÉRENCES

1. Avorn J, Monette J, Lacour A, *et al.* Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA*. 1998;279:1458-62.
2. Expert Panel. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med*. 1988;148:36-69.
3. Brown MS, Goldstein, J.L. Drugs used in the treatment of hyperlipoproteinemias. In: Goodman LS, Gilman A (éditeurs). *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. 8^e éd. New York: McGraw-Hill Book Co.; 1990:874-96.
4. Levine GN, *et al.* Cholesterol reduction in cardiovascular disease. *New Engl. J. Med*. 1995;332:512-21.
5. Eisenberg DA. Cholesterol lowering in the management of coronary artery disease: the clinical implications of recent trials. *Am J Med*. 1998;104:2S-5S.
6. Gotto AM, Jr. Lipid lowering and coronary risk. *Isr J Med Sci*. 1996;32:355-9.
7. Lipid Research Clinic Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*. 1984;251:365-74.
8. Rossouw JE. The effects of lowering serum cholesterol on coronary heart disease risk. *Med Clin North Am*. 1994;78:181-95.
9. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *Br. Med. J*. 1994;308:367-72.
10. McPherson R, *et al.* Canadian Cardiovascular Society position statement – Recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Can J Cardiol*. 2006; 22 (11); 913-927.
11. Graham I, *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. *Atherosclerosis*. 2007; 197; 1-45
12. Jelinek DF, Andersson S, Slaughter CA, Russell DW. Cloning and regulation of cholesterol 7 alpha-hydroxylase, the rate-limiting enzyme in bile acid biosynthesis. *J Biol Chem*. 1990;265:8190-7.
13. Illingworth DR. New horizons in combination drug therapy for hypercholesterolemia. *Cardiology*. 1989;76:83-94; discussion 94-100.
14. Setchell KDR, Street JM, Sjövall J. Fecal bile acids. In: Setchell KDR, Kritchevsky D, Nair PP (éditeurs). *The Bile Acids. Chemistry, Physiology, and Metabolism*. New York: Plenum Press; 1988:441-570.
15. Czubayko F, Beumers B, Lammsfuss S, Lutjohann D, von Bergmann K. A simplified micro-method for quantification of fecal excretion of neutral and acidic sterols for outpatient studies

- in humans. *J Lipid Res.* 1991;32:1861-7.
16. Lindenthal B, Simatupang A, Dotti MT, Federico A, Lutjohann D, von Bergmann K. Urinary excretion of mevalonic acid as an indicator of cholesterol synthesis. *J Lipid Res.* 1996;37:2193-201.
 17. Wasserhess P, Becker M, Staab D. Effect of taurine on synthesis of neutral and acidic sterols and fat absorption in preterm and full-term infants. *Am J Clin Nutr.* 1993;58:349-53.
 18. Rossi SS, Wayne ML, Smith RB, Wright CE, Andreadis NA, Hofmann AF. Effect of the bile-acid sequestrant colestipol on postprandial serum bile-acid concentration: evaluation by bioluminescent enzymic analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1989;3:41-6.
 19. Knapp HH, Schrott H, Ma P, Knopp R, Chin B, Gaziano JM, Donovan JM, Burke S, Davidson M. Efficacy and safety of combination simvastatin and colestevlam in patients with Primary hypercholesterolemia. *Am J Med.* 2001;110: 352-360.
 20. Hunninghake D, Insull W, Toth P, Davidson D, Donovan JM, Burke SK. Coadministration of colestevlam hydrochloride with atorvastatin lowers LDL cholesterol additively. *Atherosclerosis.* 2001; 158:407-416.
 21. Bays H, Rhyne J, Abby S, Lai Y, Jones M. Lipid-lowering effects of colestevlam HCl in combination with ezetimibe. *Cur Med Res Opin.* 2006; 11:2191-2200.
 22. Insull W. Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: a scientific review. *South Med J.* 2006; 99(3): 257-273.
 23. Corsini, A. Colestevlam hydrochloride: usefulness of a specifically engineered bile acide sequesterant for lowering LDL-cholesterol. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* Février 2009.
 24. McKenney J, Jones M, Abby S. Safety and efficacy of colestevlam hydrochloride in combination with fenofibrate for the treatment of mixed hyperlipodemia. *Cur Med Res Opin.* 2005;21:9:1403-1412.
 25. Corsini A, Eberhard W, Farnier, M. Colestevlam hydrochloride: usefulness of a specifically engineered bile acid sequestrant for lowering LDL-cholesterol. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16:1-9.
 26. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality. *Arch Intern Med.* 2005;165:725-730.
 27. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:e149-e161.
 28. Braunlin W, Zhorov E, Smisek D, Guo A, Appruzese W, Xu Q, Hook P, Holmes-Farley R, Mandeville. In vitro comparison of bile acid binding to colestevlam HCl and other bile acid sequestrants. *Polymer preprints.* 2000;41(1):708-709.
 29. Bays H, Dujovne C. Colestevlam HCl: a non-systemic lipid-altering drug. *Expert Opin. Pharmacother.* 2003;4(5):779-790.

30. Holmes-Farley SR, Mandeville WH, Miller KL, Petersen J, Ward J, Sacchiero B, Maloney C, Brochi S, Rosenbaum D, Goldberg D, Norton KA, Chen X, Mazzeo JR. Colesevelam hydrochloride: synthesis and testing of a novel polymer gel pharmaceutical. *Polymer preprints*. 2000;41(1):735-736.
31. Davidson MH, Dicklin MR, Maki KC, Kleinpell RM. Colesevelam hydrochloride: a non-absorbed, polymeric cholesterol-lowering agent. *Exp. Opin. Invest. Drugs*. 2000;9(11):2663-2671.
32. Heller DP, Burke SK, Davidson DM, Donovan JM. Absorption of colesvelam hydrochloride in healthy volunteers. *Ann Pharmacother*. 2002;36:398-403.
33. Insull W, Toth P, Mullican W, Hunninghake D, Burke S, Donovan JM, Davidson MH. Effectiveness of colesevelam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: a 24-week randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:971-982.
34. Steinmetz KL, Schonder KS. Colesevelam: Potential uses for the newest bile resin. *Cardiovasc Drug Rev*. 2005;23(1):15-30.
35. Bays HE, Goldberg RB. The Forgotten Bile Acid Sequestrants: Is Now a Good Time to Remember? *Am J Ther*. 2007; 14: 567-580.
36. Monographie de ^{Pr}LODALIS^{MC} (colésévélam) – comprimés à 625 mg et suspension orale, Valeant Canada S.E.C., numéro de contrôle de la présentation : 173300, date de révision : 16 octobre 2014.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS

Pr APO-COLESEVELAM

Comprimés de chlorhydrate de colésévélam

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation pour la vente au Canada d'APO-COLESEVELAM et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur APO-COLESEVELAM. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Indications :

- APO-COLESEVELAM peut être utilisé seul (monothérapie) en complément d'un régime faible en gras et en cholestérol lorsque le traitement par une statine (une classe de médicaments qui abaissent le cholestérol et qui agissent au niveau du foie) ne convient pas.
- APO-COLESEVELAM peut être utilisé avec une statine (traitement d'association) et un régime faible en gras et en cholestérol chez les patients dont l'état n'est pas adéquatement maîtrisé par la statine seule.

Mode d'action :

La prise d'APO-COLESEVELAM aide à abaisser le taux de cholestérol dans votre sang. Votre médecin ne vous prescrira APO-COLESEVELAM que si un régime pauvre en gras et en cholestérol n'est pas suffisamment efficace à lui seul.

APO-COLESEVELAM agit dans votre système intestinal en se liant aux acides biliaires produits par le foie et en les évacuant de votre organisme par l'intermédiaire des matières fécales. Cela empêche votre organisme de recycler les acides biliaires présents dans l'intestin comme il le fait habituellement. Sans ce processus de recyclage, le foie doit produire davantage d'acides biliaires. Pour ce faire, votre foie utilise le cholestérol présent dans le sang, réduisant ainsi votre taux de cholestérol sanguin.

Contre-indications :

Ne prenez pas APO-COLESEVELAM si :

- vous êtes allergique (hypersensible) au

colésévélam ou à l'un des autres ingrédients d'APO-COLESEVELAM;

- si vous souffrez d'une obstruction au niveau de l'intestin ou des voies biliaires (les canaux transportant la bile).

Ingrédient médicamenteux :

Chlorhydrate de colésévélam.

Ingrédients non médicinaux :

APO-COLESEVELAM en comprimés : cellulose microcristalline, hypromellose, monoglycérides diacétylés, silice, stéarate de magnésium.

Forme pharmaceutique :

Comprimé dosé à 625 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre APO-COLESEVELAM, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien dans les cas suivants :

- si votre taux de triglycérides (graisses sanguines) est supérieur à 3,4 mmol/L;
- si vous avez des difficultés à avaler ou présentez d'importants troubles gastriques ou intestinaux;
- si vous prenez un autre médicament appelé cyclosporine (un médicament utilisé pour supprimer les réactions immunitaires);
- si vous prenez des médicaments antidiabétiques;
- si vous prenez un contraceptif oral (la pilule);
- si vous prenez un anticoagulant;
- si vous souffrez de constipation, car APO-COLESEVELAM peut provoquer ou aggraver ce trouble. Ceci est particulièrement important chez les patients souffrant de maladie coronarienne ou d'angine de poitrine;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez;
- si vous êtes allergique (hypersensible) au colésévélam, à l'un des ingrédients d'APO-COLESEVELAM ou à un composant du contenant.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Afin de s'assurer que l'efficacité des médicaments suivants ne sera pas modifiée, il est important de prendre ces médicaments au moins 4 heures avant APO-COLESEVELAM.

Il peut y avoir interaction médicamenteuse entre APO-COLESEVELAM et les médicaments suivants :

- Anticoagulants (médicaments, tels que la warfarine, utilisés pour diminuer la coagulation du sang);
- Hormonothérapie thyroïdienne substitutive (médicaments, tels que la thyroxine ou la lévothyroxine, utilisés pour traiter les faibles taux d'hormones thyroïdiennes);
- Contraceptifs oraux (médicaments visant à prévenir la grossesse);
- Vérapamil (médicament employé dans le traitement de l'hypertension artérielle);
- Antidiabétiques (médicaments, tels que la pioglitazone, la répaglinide, le glyburide, la metformine et l'insuline utilisés pour traiter le diabète);
- Antiépileptiques (médicaments, tels que la phénytoïne, utilisés pour traiter l'épilepsie);
- Cyclosporine (un médicament utilisé pour supprimer les réactions immunitaires).

Si l'on vous a prescrit APO-COLESEVELAM et l'un de ces médicaments, il est possible que votre médecin souhaite effectuer des tests afin de s'assurer qu'APO-COLESEVELAM n'interfère pas avec ces médicaments.

De plus, si vous souffrez d'une maladie susceptible d'entraîner une carence en vitamines A, D, E ou K, votre médecin pourrait vouloir surveiller régulièrement les taux de vitamines présents dans votre organisme pendant le traitement par APO-COLESEVELAM. Au besoin, il pourrait vous conseiller de prendre des suppléments vitaminiques.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Avant de commencer votre traitement par APO-COLESEVELAM, votre médecin vous recommandera de suivre un régime pauvre en cholestérol, que vous devrez poursuivre pendant le traitement.

Prenez APO-COLESEVELAM avec un repas.

Les comprimés APO-COLESEVELAM : avaler les comprimés avec du liquide.

Prenez toujours APO-COLESEVELAM exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Si vous devez prendre APO-COLESEVELAM en

même temps qu'un autre médicament, il est possible que votre médecin vous conseille de prendre cet autre médicament au moins 4 heures avant de prendre APO-COLESEVELAM.

Si vous prenez un médicament appelé cyclosporine, assurez-vous de le prendre en association avec APO-COLESEVELAM de façon constante, soit toujours ensemble ou toujours séparé par le même nombre d'heures.

Posologie habituelle :

Monothérapie

La dose initiale habituelle d'APO-COLESEVELAM est de 3 comprimés à prendre deux fois par jour avec les repas ou de 6 comprimés à prendre une fois par jour avec un repas. Le médecin pourra augmenter votre dose jusqu'à un maximum de 7 comprimés par jour.

Traitement d'association

La dose habituelle d'APO-COLESEVELAM, lorsqu'il est utilisé en association avec une statine, est de 4 à 6 comprimés par jour. La dose maximale recommandée est de 6 comprimés par jour. Le médecin pourra vous demander de prendre votre dose d'APO-COLESEVELAM en une seule fois ou en deux prises quotidiennes. APO-COLESEVELAM doit être pris avec un repas. La prise de la statine doit se faire conformément aux instructions propres à ce médicament. Les médicaments peuvent être pris en même temps ou séparément, selon la prescription de votre médecin.

Surdose :

Veillez communiquer avec votre médecin. De la constipation ou des ballonnements peuvent survenir.

Si vous croyez avoir pris trop d'APO-COLESEVELAM, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Vous pouvez prendre la dose oubliée au repas suivant, mais ne doublez jamais la dose pour compenser des doses oubliées.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, APO-COLESEVELAM peut causer des effets indésirables, bien que ce ne soit pas tous les patients qui en aient.

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez les patients prenant APO-COLESEVELAM :

Constipation, flatulences (gaz), diarrhée, indigestion, douleurs musculaires, douleurs abdominales, selles anormales, sensation de mal-être (nausées), maux de tête, niveaux élevés de triglycérides (graisses) dans le sang, niveaux élevés d'enzymes hépatiques dans le sang. Vous pourriez aussi constater une aggravation de vos hémorroïdes.

Les effets indésirables sont généralement d'intensité légère ou modérée.

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | | |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------|---|
| Symptôme/effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement | |
| | Cas graves | Tous les cas | | |
| Peu fréquent | <ul style="list-style-type: none"> Occlusion intestinale (douleurs abdominales, crampes ou distension, vomissements, vomissements de selles, constipation) | | | ✓ |
| | <ul style="list-style-type: none"> Difficulté à avaler | | | ✓ |
| | <ul style="list-style-type: none"> Fécalome (constipation chronique, parfois avec diarrhée lorsque des selles liquides réussissent à contourner l'obstruction), douleurs abdominales, ballonnements, perte d'appétit | | | ✓ |
| | <ul style="list-style-type: none"> Pancréatite (importante douleur abdominale haute avec irradiation au dos, nausées, vomissements) | | | ✓ |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'APO-COLESEVELAM, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
Entreposer à la température ambiante de 15°C à 30 °C, à l'abri de l'humidité..

Ne pas utiliser après la date de péremption.

Signalement des effets secondaires

Pour déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada :

Consultez la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou composez le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-COLESEVELAM :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements pour les consommateurs), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 12 novembre 2019